

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/83462 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 265/36,
235/06, 413/12, A61K 31/536, 31/4184, A61P 11/00

Wilhelm-Leuscher-Strasse 20, 55218 Ingelheim/Rhein
(DE). BOZUNG, Karl-Heinz [DE/DE]; Hindemithstrasse
39, 55127 Mainz (DE). SCHOLLENBERGER, Her-
mann [DE/DE]; Hauffstrasse 4, 55218 Ingelheim/Rhein
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04278

(22) Internationales Anmeldedatum:
14 April 2001 (14.04.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AF, AU, BG, BR, CA,
CN, CO, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX,
NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(30) Angaben zur Priorität:
SP00-3424 27. April 2000 (27.04.2000) EC
100 51 318.2 17. Oktober 2000 (17.10.2000) DE

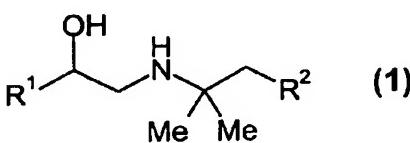
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHROMM,
Kurt [DE/DE]; In der Doerrwiese 35, 55218 Ingel-
heim/Rhein (DE). WALLAND, Alexander [AT/DE];

(54) Title: NOVEL, SLOW-ACTING BETAMIMETICS, A METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE, LANGWIRKSAME BETAMIMETIKA, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



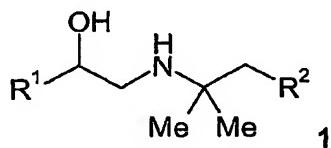
(57) Abstract: The invention relates to betamimetics of the general formula (1), wherein R¹ represents a group (a), where R³ represents benzyl which can optionally be substituted by methoxy, R⁴ represents hydrogen, or R³ and R⁴ conjointly represent a -CO-CH₂-O- bridge, whereby the carbonyl group of this bridge is bonded to the nitrogen; R² represents a group selected from (b) and (c), whereby R⁵ represents dimethylamino, methoxy or butoxy, X represents a nitrogen or a carbon, R⁶ represents methoxyphenyl if X is nitrogen, or if X is carbon, an annellated phenyl ring likewise linked to X. The invention also relates to a method for the production of said betamimetics and to their use as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Betamimetika der allgemeinen Formel (1) worin R¹ eine Gruppe wobei R³ Benzyl, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sein kann; R⁴ Wasserstoff oder R³ und R⁴ gemeinsam eine-CO-CH₂-O-Brücke, wobei die Carbonylgruppe dieser Brücke an den Stickstoff gebunden ist, R² ein Rest ausgewählt aus, wobei R⁵ Dimethylamino, Methoxy oder Butoxy; X ein Stickstoff oder ein Kohlenstoff, R⁶ falls X Stickstoff bedeutet Methoxyphenyl oder falls X kohlenstoff bedeutet einen anellierten Phenyling, der ebenfalls an X verknüpft ist, bedeuten. Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

**Neue, langwirksame Betamimetika, Verfahren zu deren Herstellung und
deren Verwendung als Arzneimittel**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Betamimetika der allgemeinen Formel 1

5



worin die Reste R¹ und R² die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

10

Hintergrund der Erfindung

Betamimetika (β -adrenerge Substanzen) sind aus dem Stand der Technik bekannt. Sie können in einer Vielzahl von therapeutischen Anwendungsgebieten sinnvoll eingesetzt werden.

15

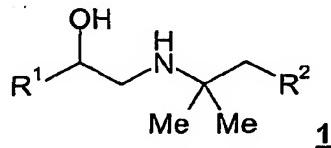
Zur medikamentösen Therapie von Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die durch eine längere Wirkdauer gekennzeichnet sind und somit zur Herstellung von Arzneimitteln mit längerer Wirksamkeit Verwendung finden können.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

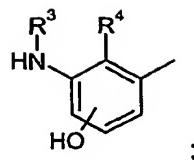
Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannte Aufgabe durch Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst werden.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

R¹ eine Gruppe



;

wobei

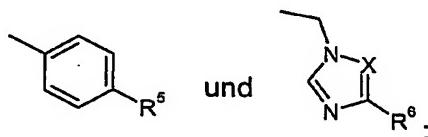
5 R³ Benzyl, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sein kann;

R⁴ Wasserstoff

oder

10 R³ und R⁴ gemeinsam eine -CO-CH₂-O- Brücke, wobei die Carbonylgruppe dieser Brücke an den Stickstoff gebunden ist,

R² ein Rest ausgewählt aus



wobei

15 R⁵ Dimethylamino, Methoxy oder Butoxy;

X ein Stickstoff oder ein Kohlenstoff,

R⁶ falls X Stickstoff bedeutet Methoxyphenyl oder

falls X Kohlenstoff bedeutet einen anellierten Phenylring, der ebenfalls an X verknüpft ist,

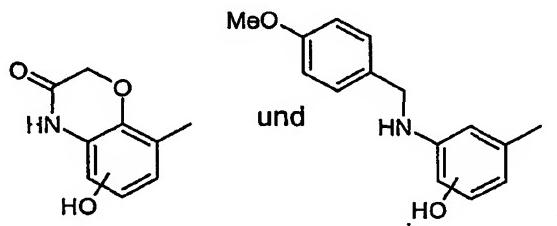
20 bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,

worin

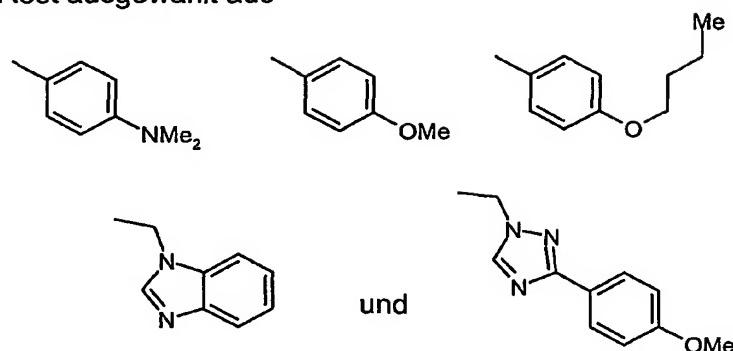
R¹ ein Rest ausgewählt aus

25



3

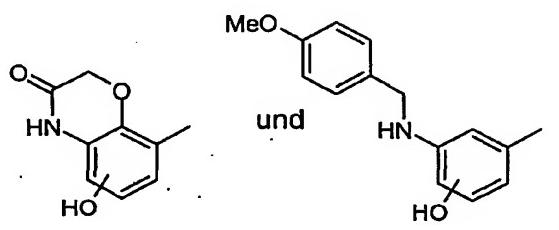
R² ein Rest ausgewählt aus



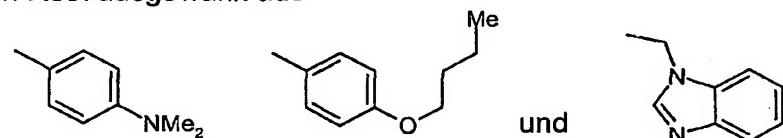
bedeuten.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,
worin

R¹ ein Rest ausgewählt aus



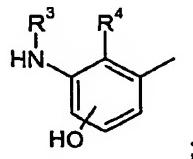
10 R² ein Rest ausgewählt aus



bedeuten.

15 Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel 1,
worin

R¹ eine Gruppe



wobei

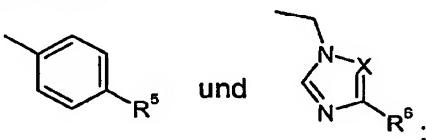
4

R³ und R⁴ gemeinsam eine -CO-CH₂-O- Brücke, wobei die Carbonylgruppe dieser Brücke an den Stickstoff gebunden ist,

R² ein Rest ausgewählt aus

5

wobei



10

R⁵ Dimethylamino, Methoxy oder Butoxy;

X ein Stickstoff oder ein Kohlenstoff,

R⁶ falls X Stickstoff bedeutet Methoxyphenyl oder

falls X Kohlenstoff bedeutet einen anellierten Phenylring, der ebenfalls an X verknüpft ist, bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1, worin

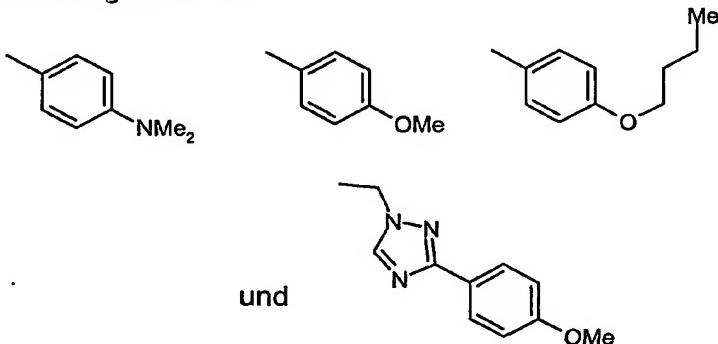
R¹



15

R²

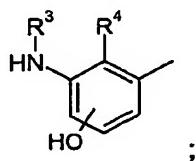
ein Rest ausgewählt aus



bedeuten.

20 Von erfindungsgemäß gleichrangiger Bedeutung sind Verbindungen der Formel 1, worin

R¹ eine Gruppe



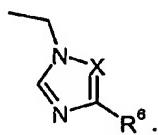
wobei

R³ Benzyl, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sein kann;

R⁴ Wasserstoff;

5

R² die Gruppe



wobei

X ein Stickstoff oder ein Kohlenstoff,

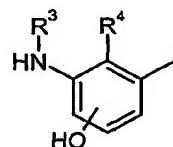
10 R⁶ falls X Stickstoff bedeutet Methoxyphenyl oder

falls X Kohlenstoff bedeutet einen anellierten Phenylring, der ebenfalls an X verknüpft ist, bedeuten.

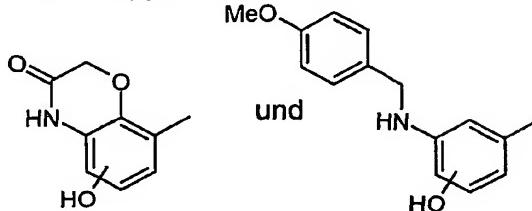
15 Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind die folgenden Verbindungen der Formel 1:

- 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
- 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
- 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 kann R¹ für die Gruppe



und bevorzugt für eine der Gruppen



5

stehen. Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 sind insbesondere die bevorzugt, in den die Hydroxylgruppe in den vorstehend genannten Resten R¹ in ortho- oder meta-Position zum Aminosubstituenten steht. Besonders bevorzugt steht die Hydroxygruppe in ortho-Position zum Amino-Rest.

10

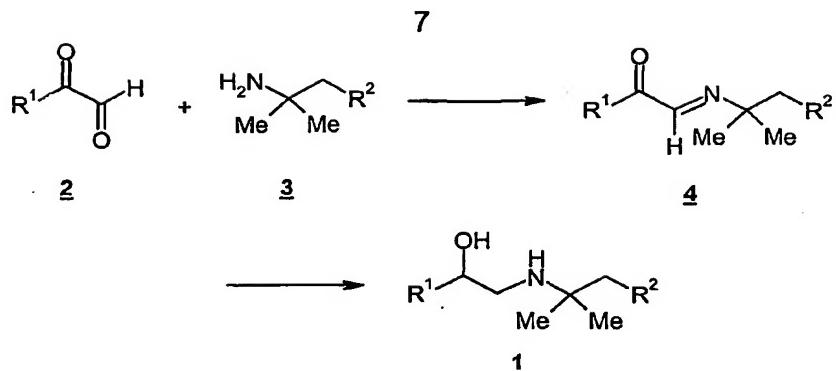
Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - 15 wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder organische Säuren – wie z.B. Essig-, Oxal-, Fumar-, Diglycolsäure oder Methansulfonsäure.

20

Von den vorstehend genannten Säureadditionssalzen sind die Salze der Chlorwasserstoffsäure, der Methansulfonsäure und der Essigsäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

25

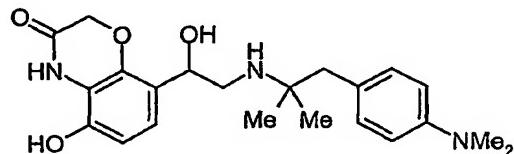
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann, wie nachstehend erläutert, zum Teil in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen (Schema 1).

**Schema 1:**

- Ausgehend von geeignet substituierten Aldehyden **2**, die gegebenenfalls auch in Form ihrer Hydrate vorliegend können, gelingt die Umsetzung mit den Aminen **3** zu den Schiffsschen Basen der Formel **4**. Verfahren zur Bildung von Schiffsschen Basen sind aus dem Stand der Technik bekannt. Diese Schiffsschen Basen werden schließlich zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1** reduziert. Diese Reduktion kann beispielsweise mit Metallsalzhydriden vom Typ des Natriumborhydrids in analogie zu bekannten Standardverfahren erfolgen.
- Gegebenenfalls kann der Einsatz von Schutzgruppen (z.B. Benzylschutzgruppe) erforderlich sein. Deren Einfügung und Abspaltung sind dem Fachmann im Stand der Technik bekannt.

Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden Illustration der vorliegenden Erfindung. Sie sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu beschränken.

- Beispiel 1: 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol:**



- Darstellung der Schiffsschen Base (Verbindung der Formel 4)**

Zu einer auf 70°C erwärmten Lösung von 250ml Ethanol und 9,6g (0,05Mol) 3-(4-N,N-Dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamin gibt man 19,1 g (0,058 Mol) [2H-5-Benzylxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-glyoxalhydrat und röhrt 15 Minuten. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 24g = 99% d. Th.; Fp = 201 – 204°C.

Reduktion der Schiffschen Base zu 1-[2H-5-Benzylxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylamino-phenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol:

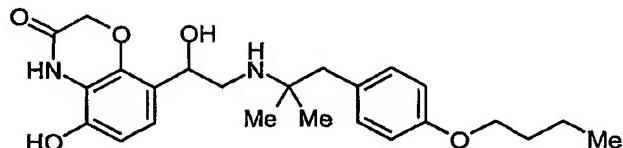
- 5 24g der Schiffschen Base (0,0495 mol) werden in einer Mischung von 120ml Ethanol/120ml Dioxan suspendiert und innerhalb von 30 Minuten bei 10-20°C mit 2g NaBH₄ versetzt und eine Stunde gerührt. Nach Zugabe von 10ml Aceton wird 30 Minuten nachgerührt, mit 300ml Essigester verdünnt, die Essigesterphase zweimal mit ~ 200ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Aus dem Rückstand wird mit Alkohol/Aceton durch Ansäuern mit konz. Salzsäure das Dihydrochlorid isoliert und abgesaugt.
- 10 Ausbeute: 17,5g = 62,6% d. Th.; Fp = 180 – 185°C.

Abspaltung der Schutzgruppe zur Titelverbindung:

- 15 3,5g der vorstehend erhaltenen Benzylverbindung (0,0066 Mol) werden in 75ml Methanol unter Zusatz von 0,5g Pd/C bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat eingeengt, abgesiebt und die ausgefallenen Kristalle abgetrennt.
- 20 Ausbeute: 2,4g = 82,8% d. Th.; Fp = 216 – 218°C (Hydrochlorid).

20

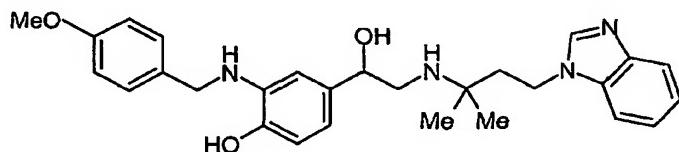
Beispiel 2: 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol:



25

Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt in Analogie zur Vorgehensweise unter Beispiel 1. Fp = 189-190°C (Methansulfonat).

Beispiel 3: 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol:

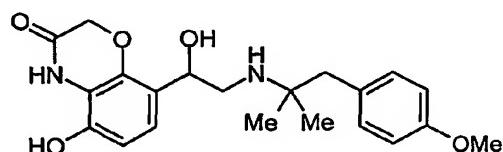


5

Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt in Analogie zur Vorgehensweise unter Beispiel 1. Fp = 154-155°C (Acetat).

Beispiel 4: 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-

10 2-methyl-2-propylamino]ethanol:

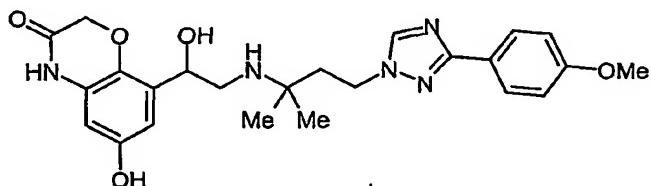


Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt in Analogie zur Vorgehensweise unter;

15 Beispiel 1. Fp = 202-205°C (Hydrochlorid).

Beispiel 5: 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-

methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol:



20

Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt in Analogie zur Vorgehensweise unter Beispiel 1. Fp = 175-179°C (Hydrochlorid).

- 25 Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Betamimetikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können.**

10

- Dies sind beispielsweise die Therapie des Bronchialasthmas (Erschlaffung des Bronchialmuskels), die Behandlung der endzündlichen Komponente in der COPD, die Hemmung verfrüht einsetzender Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), die Wiederherstellung des Sinusthytmus im Herzen bei atrio-ventrikulärem Block sowie
- 5 die Behebung bradykaler Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmikum), die Therapie des Kreislaufschocks (Gefäßweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) sowie die Behandlung von Juckreiz und Entzündungen der Haut.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit
- 10 anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei insbesondere um Anticholinergika, gegebenenfalls andere Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotriene-Antagonisten und
- 15 Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

- Als Beispiele für Anticholinergika sind zu nennen das Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid und insbesondere das Tiotropiumbromid. Arzneimittelkombinationen die neben den erfindungsgemäßen Verbindungen der
- 20 Formel 1 das Tiotropiumbromid als weiteren Wirkstoff enthalten sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt. Diese Kombination ist von besonderer Bedeutung bei der Behandlung von Asthma oder COPD, insbesondere von COPD.

- Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind
- 25 beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen etc. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln,
- 30 wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- 35 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung

von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

- 5 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise
- 10 Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie

- 15 Alkalosalzen der Ethyldiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

- 20 - 20 Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

- 25 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.
Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfatablaugen, Methylcellulose, Stärke und
- 30 35 Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, bei der Therapie von Asthma oder COPD vorzugsweise inhalativ.

12

- Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können
- 5 Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talcum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

- 10 Die Dosierung der erfindungsgemäß Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapiierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im µg-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann
- 15 beispielsweise auch im Grammbereich liegen.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

20 Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
25	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
30		500 mg

- Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet.
- 35 Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

13

B) Tablettenpro Tablette

	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
5	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
10		<hr/>
		400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet,

15 welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung

20	Wirkstoff	50 mg
	Natriumchlorid	50 mg
	Aqua pro inj.	5 ml

25 Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

30 D) Dosieraerosol

	Wirkstoff	0,005
	Sorbitantrioleat	0,1
35	Monofluortrichlormethan und	
	Difluordichlormethan 2 : 3	ad 100

14

Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z.B. 0.02 Gew.-%).

5 E) Lösungen (in mg/100ml)

	Wirkstoff	333.3 mg
	Tiotropiumbromid	333.3 mg
	Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
10	EDTA	50.0 mg
	HCl (1n)	ad pH 3.4

Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

15 F) Inhalationspulver

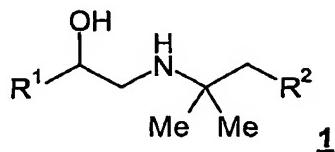
	Wirkstoff	6 µg
	Tiotropiumbromid	6 µg
	Lactose Monohydrat	ad 25 mg

20 Die Herstellung des Inhaltionspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

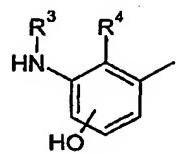
15

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

R¹ eine Gruppe

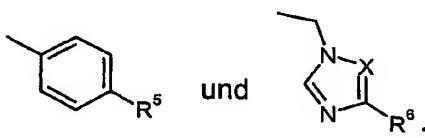
wobei

10 R³ Benzyl, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sein kann;

R⁴ Wasserstoff

oder

15 R³ und R⁴ gemeinsam eine -CO-CH₂-O- Brücke, wobei die Carbonylgruppe dieser Brücke an den Stickstoff gebunden ist,

R² ein Rest ausgewählt aus

wobei

20 R⁵ Dimethylamino, Methoxy oder Butoxy;

X ein Stickstoff oder ein Kohlenstoff,

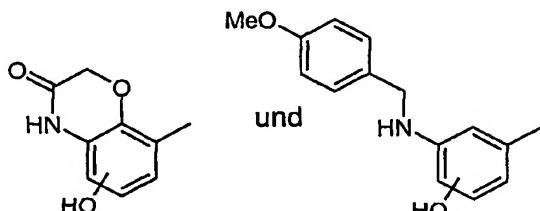
R⁶ falls X Stickstoff bedeutet Methoxyphenyl oder falls X Kohlenstoff bedeutet einen anellierten Phenylring, der ebenfalls an X verknüpft ist,

25 bedeuten.

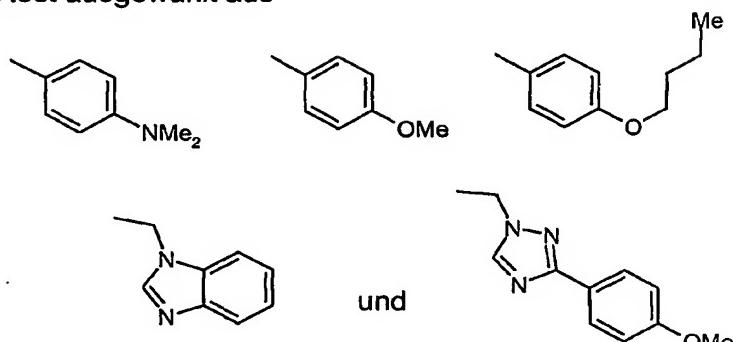
16

2) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1,

worin

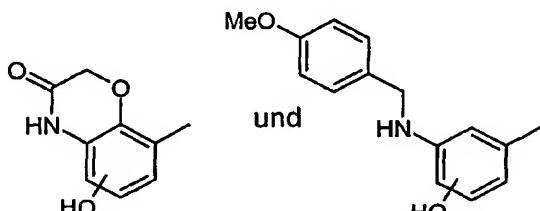
R¹ ein Rest ausgewählt aus

;

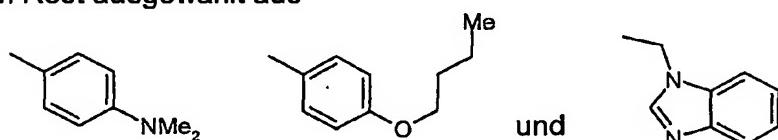
R² ein Rest ausgewählt aus

bedeuten.

10

3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worinR¹ ein Rest ausgewählt aus

;

R² ein Rest ausgewählt aus

bedeuten.

- 4) Verbindungen der Formel 1 gemäß Anspruch 1,
worin
R¹ eine Gruppe

5

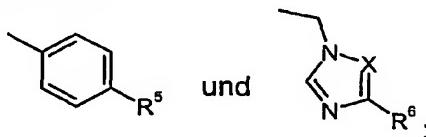


;

wobei

R³ und R⁴ gemeinsam eine -CO-CH₂-O- Brücke, wobei die Carbonylgruppe dieser Brücke an den Stickstoff gebunden ist,

- 10 R² ein Rest ausgewählt aus



wobei

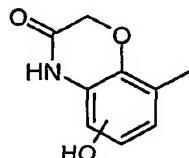
R⁵ Dimethylamino, Methoxy oder Butoxy;

X ein Stickstoff oder ein Kohlenstoff,

- 15 R⁶ falls X Stickstoff bedeutet Methoxyphenyl oder
falls X Kohlenstoff bedeutet einen anellierten Phenylring, der ebenfalls an X verknüpft ist, bedeuten.

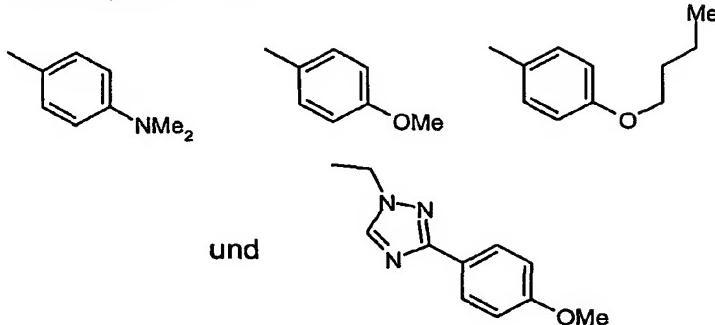
18

- 5) Verbindungen nach der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1 oder 4,
worin
 R^1

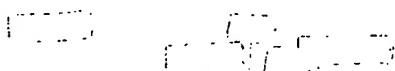


;

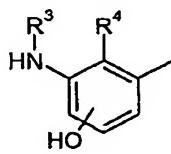
- 5 R^2 ein Rest ausgewählt aus



bedeuten.



- 10 6) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1,
worin
 R^1 eine Gruppe

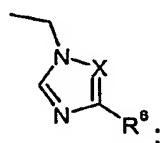


;

wobei

- 15 R^3 Benzyl, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sein kann;
 R^4 Wasserstoff;

- R^2 die Gruppe



20

wobei

19

X ein Stickstoff oder ein Kohlenstoff,
R⁶ falls X Stickstoff bedeutet Methoxyphenyl oder
falls X Kohlenstoff bedeutet einen anellierten Phenylring, der
ebenfalls an X verknüpft ist, bedeuten.

5

7) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxygruppe im Rest R¹ zur Aminogruppe ortho- oder metaständig ist.

10 8) 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol;

9) 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

15

10) 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

15

11) Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

25

12) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 als Arzneimittel.

30

13) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen Betamimetika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

35

14) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchialasthma (Erschlaffung des Bronchialmuskels), der endzündlichen Komponente in der COPD, verfrüht einsetzenden Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), atrio-ventrikulärem Block sowie bradykaler Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmikum), Kreislaufschocks (Gefäßerweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) und von Juckreiz und Entzündungen der Haut.

20

- 15) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
 - 5 16) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Anticholinergika, Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotriens-Antagonisten und Steroide.
- 10
- 17) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner Tiotropiumbromid als Wirkstoff enthalten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

... -nal Application No
PCT/EP 01/04278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D265/36 C07D235/06 C07D413/12 A61K31/536 A61K31/4184
 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 321 864 A. (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 28 June 1989 (1989-06-28) the whole document --	1-17
Y	US 4 460 581 A (SCHROMM KURT ET AL) 17 July 1984 (1984-07-17) the whole document --	1-17
A	WO 91 00088 A (BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE) 10 January 1991 (1991-01-10) claims --	1-17
A	EP 0 455 155 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED) 6 November 1991 (1991-11-06) claims --	1-17
	--/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report
17 August 2001	29/08/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	national Application No
PCT/EP	01/04278

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 341 559 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 15 November 1989 (1989-11-15) the whole document -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04278

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0321864 A	28-06-1989	DE 3743265 A		29-06-1989
		AU 2702288 A		22-06-1989
		CZ 8808435 A		14-08-1996
		DD 280099 A		27-06-1990
		DK 700788 A		20-06-1989
		FI 885811 A		20-06-1989
		HU 53866 A, B		28-12-1990
		JP 2000239 A		05-01-1990
		MX 14253 A		01-09-1993
		NO 885598 A		20-06-1989
		NZ 227367 A		26-07-1990
		PH 27509 A		18-08-1993
		PL 276549 A		21-08-1989
		PT 89234 A, B		29-12-1989
		SU 1628854 A		15-02-1991
		US 5223614 A		29-06-1993
		YU 228688 A		31-08-1990
		ZA 8809387 A		29-08-1990
US 4460581 A	17-07-1984	PH 21222 A		21-08-1987
WO 9100088 A	10-01-1991	FR 2648709 A		28-12-1990
		AU 5953090 A		17-01-1991
		CA 2035470 A		24-12-1990
		EP 0431154 A		12-06-1991
		JP 4501568 T		19-03-1992
EP 0455155 A	06-11-1991	DE 4014252 A		07-11-1991
		AT 124932 T		15-07-1995
		AT 158277 T		15-10-1997
		AU 645313 B		13-01-1994
		AU 7611191 A		07-11-1991
		BG 60743 B		29-02-1996
		BG 94342 A		30-06-1994
		CA 2041818 A		05-11-1991
		CS 9101292 A		12-11-1991
		DE 59105957 D		17-08-1995
		DE 59108853 D		23-10-1997
		DK 455155 T		13-11-1995
		DK 589488 T		04-05-1998
		EP 0589488 A		30-03-1994
		ES 2075255 T		01-10-1995
		ES 2109412 T		16-01-1998
		FI 912151 A		05-11-1991
		GR 3017064 T		30-11-1995
		GR 3025547 T		31-03-1998
		HU 214335 B		02-03-1998
		IE 911507 A		06-11-1991
		IE 80651 B		04-11-1998
		IL 98030 A		31-12-1995
		JP 2944777 B		06-09-1999
		JP 4225944 A		14-08-1992
		KR 183024 B		15-05-1999
		NO 174803 B		05-04-1994
		NZ 238032 A		27-02-1996
		PT 97544 A, B		31-01-1992
		SG 45439 A		16-01-1998
		SK 279258 B		05-08-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04278

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0455155 A		RU	2002737 C	15-11-1993
		US	5292753 A	08-03-1994
		US	5395957 A	07-03-1995
		US	5648386 A	15-07-1997
		US	5248695 A	28-09-1993
		ZA	9103337 A	27-01-1993
EP 0341559 A	15-11-1989	DE	3815480 A	16-11-1989
		AU	614362 B	29-08-1991
		AU	3406389 A	09-11-1989
		DK	220389 A	07-11-1989
		HU	50291 A, B	29-01-1990
		IL	90181 A	08-07-1993
		JP	2011525 A	16-01-1990
		NZ	228999 A	26-07-1991
		ZA	8903261 A	30-01-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In	les Aktenzeichen
PCT/EP 01/04278	

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D265/36 C07D235/06 C07D413/12 A61K31/536 A61K31/4184
A61P11/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 321 864 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 28. Juni 1989 (1989-06-28) das ganze Dokument ---	1-17
Y	US 4 460 581 A (SCHROMM KURT ET AL) 17. Juli 1984 (1984-07-17) das ganze Dokument ---	1-17
A	WO 91 00088 A (BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE) 10. Januar 1991 (1991-01-10) Ansprüche ---	1-17
A	EP 0 455 155 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED) 6. November 1991 (1991-11-06) Ansprüche ---	1-17
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam einzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfandenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfandenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
---	---

17. August 2001

29/08/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018	Bevollmächtigter Bediensteter Chouly, J
---	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/04278

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beltr. Anspruch Nr.
A	EP 0 341 559 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 15. November 1989 (1989-11-15) das ganze Dokument -----	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intrales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04278

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0321864 A	28-06-1989	DE 3743265 A AU 2702288 A CZ 8808435 A DD 280099 A DK 700788 A FI 885811 A HU 53866 A, B JP 2000239 A MX 14253 A NO 885598 A NZ 227367 A PH 27509 A PL 276549 A PT 89234 A, B SU 1628854 A US 5223614 A YU 228688 A ZA 8809387 A	29-06-1989 22-06-1989 14-08-1996 27-06-1990 20-06-1989 20-06-1989 28-12-1990 05-01-1990 01-09-1993 20-06-1989 26-07-1990 18-08-1993 21-08-1989 29-12-1989 15-02-1991 29-06-1993 31-08-1990 29-08-1990
US 4460581 A	17-07-1984	PH 21222 A	21-08-1987
WO 9100088 A	10-01-1991	FR 2648709 A AU 5953090 A CA 2035470 A EP 0431154 A JP 4501568 T	28-12-1990 17-01-1991 24-12-1990 12-06-1991 19-03-1992
EP 0455155 A	06-11-1991	DE 4014252 A AT 124932 T AT 158277 T AU 645313 B AU 7611191 A BG 60743 B BG 94342 A CA 2041818 A CS 9101292 A DE 59105957 D DE 59108853 D DK 455155 T DK 589488 T EP 0589488 A ES 2075255 T ES 2109412 T FI 912151 A GR 3017064 T GR 3025547 T HU 214335 B IE 911507 A IE 80651 B IL 98030 A JP 2944777 B JP 4225944 A KR 183024 B NO 174803 B NZ 238032 A PT 97544 A, B SG 45439 A SK 279258 B	07-11-1991 15-07-1995 15-10-1997 13-01-1994 07-11-1991 29-02-1996 30-06-1994 05-11-1991 12-11-1991 17-08-1995 23-10-1997 13-11-1995 04-05-1998 30-03-1994 01-10-1995 16-01-1998 05-11-1991 30-11-1995 31-03-1998 02-03-1998 06-11-1991 04-11-1998 31-12-1995 06-09-1999 14-08-1992 15-05-1999 05-04-1994 27-02-1996 31-01-1992 16-01-1998 05-08-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In als Aktenzeichen

PCT/EP 01/04278

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0455155 A		RU 2002737 C US 5292753 A US 5395957 A US 5648386 A US 5248695 A ZA 9103337 A	15-11-1993 08-03-1994 07-03-1995 15-07-1997 28-09-1993 27-01-1993
EP 0341559 A	15-11-1989	DE 3815480 A AU 614362 B AU 3406389 A DK 220389 A HU 50291 A, B IL 90181 A JP 2011525 A NZ 228999 A ZA 8903261 A	16-11-1989 29-08-1991 09-11-1989 07-11-1989 29-01-1990 08-07-1993 16-01-1990 26-07-1991 30-01-1991